

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Azitromicina ratiopharm Italia 200 mg/5 ml polvere per sospensione orale.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni 5 ml di sospensione ricostituita contiene 204.8 mg di azitromicina monoidrata equivalente a 200 mg di azitromicina.

1 ml di sospensione ricostituita contiene 40.96 mg di azitromicina monoidrata equivalente a 40 mg di azitromicina.

Eccipienti:

Saccarosio 3,7 g/ 5 ml

Aspartame (E951) 0,030 g/ 5 ml

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per sospensione orale.

Polvere cristallina bianca o quasi bianca.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

La polvere di azitromicina per sospensione orale è indicata per il trattamento delle seguenti infezioni, causate da germi sensibili all'azitromicina (vedere sezioni 4.4 e 5.1):

- sinusite batterica acuta (adeguatamente diagnosticata).
- otite media batterica acuta (adeguatamente diagnosticata).
- faringiti, tonsilliti.
- episodio acuto di esacerbazione della bronchite cronica (adeguatamente diagnosticato)
- polmonite acquisita in comunità di grado da lieve a moderatamente severo.
- infezioni della cute e dei tessuti molli.
- uretriti e cerviciti non complicate da *Chlamydia trachomatis*

Va prestata attenzione alla guida ufficiale per l'uso appropriato di agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Azitromicina polvere per sospensione orale deve essere somministrata come dose singola giornaliera. La sospensione può essere assunta con il cibo.

Adulti

Per il trattamento delle uretriti e delle cerviciti non complicate da *Chlamydia trachomatis*, il dosaggio è 1000 mg come singola somministrazione orale.

Per tutte le altre indicazioni, la dose è 1500 mg, da somministrare come 500 mg al giorno per tre giorni consecutivi. Alternativamente la medesima dose totale (1500 mg) può essere somministrata anche per 5 giorni: 500 mg il primo giorno di terapia e 250 mg dal secondo al quinto giorno.

Negli anziani

Negli anziani viene usato lo stesso dosaggio dei pazienti adulti. Poiché i pazienti anziani possono essere pazienti con condizioni proaritmiche in corso, si raccomanda particolare cautela a causa del rischio di sviluppare aritmia cardiaca e torsioni di punta. (vedere paragrafo 4.4).

Bambini ed adolescenti (< 18 anni)

Il dosaggio totale per bambini di 1 anno o più è di 30 mg/kg somministrati nel seguente modo: 10 mg/kg una volta al giorno per 3 giorni consecutivi. Il medesimo dosaggio di 30 mg/kg può essere somministrato per 5 giorni con una dose singola di 10 mg/kg il primo giorno seguita da 5 mg/kg nei successivi 4 giorni, secondo la tabella indicata di seguito. Non ci sono dati sufficienti sull'uso del medicinale nei bambini di età inferiore ad 1 anno.

Peso (kg)	Terapia di 3 giorni	Terapia di 5 giorni		Contenuto nel flacone
	Giorno 1-3 10 mg/kg/die	Giorno 1 10 mg/kg/die	Giorno 2-5 5 mg/kg/die	
10 kg	2.5 ml	2.5 ml	1.25 ml	15 ml
12 kg	3 ml	3 ml	1.5 ml	15 ml
14 kg	3.5 ml	3.5 ml	1.75 ml	15 ml
16 kg	4 ml	4 ml	2 ml	15 ml
17 – 25 kg	5 ml	5 ml	2.5 ml	15 ml
26 – 35 kg	7.5 ml	7.5 ml	3.75 ml	22.5 ml
36 – 45 kg	10 ml	10 ml	5 ml	30 ml
> 45 kg	12.5 ml	12.5 ml	6.25 ml	22.5 ml + 15 ml

Il dosaggio per il trattamento della faringite causata da *Streptococcus pyogenes* è un'eccezione: per il trattamento della faringite causata da *Streptococcus pyogenes* l'azitromicina si è dimostrata essere efficace quando somministrata nei bambini come singola dose di 10 mg/kg o 20 mg/kg per 3 giorni, con un dosaggio massimo giornaliero di 500 mg. Con questi due dosaggi è stata osservata

un'efficacia clinica sovrapponibile, ma con il dosaggio di 20 mg/kg al giorno è stata verificata una maggiore eradicazione batterica.

Tuttavia, nel trattamento della faringite da *Streptococcus pyogenes* e nella profilassi della febbre reumatica, la penicillina è il farmaco di prima scelta.

Pazienti con compromissione della funzionalità renale:

In pazienti con insufficienza renale di grado da lieve a moderato (VFG 10-80 ml/min), non è necessario un aggiustamento della dose (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con compromissione della funzionalità epatica:

In pazienti con alterazione della funzionalità epatica da lieve a moderata non è necessario un aggiustamento della dose (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Prima dell'uso la polvere deve essere ricostituita con acqua sino a raggiungere una sospensione di colore bianca o biancastra omogenea, vedere paragrafo 6.6. Dopo la ricostituzione, il farmaco può essere somministrato per via orale mediante l'utilizzo di una siringa PE/PP.

L'assunzione di succhi di frutta subito dopo la somministrazione del prodotto può attenuare il sapore amaro della sospensione orale.

La polvere per sospensione orale di azitromicina deve essere sempre somministrata in un singolo dosaggio giornaliero. Il medicinale può essere assunto durante i pasti.

4.3 Controindicazioni

L'uso di questo prodotto è controindicato in pazienti con ipersensibilità all'azitromicina, all'eritromicina, a qualsiasi antibiotico macrolide o ketolide o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Allergia

Come con l'eritromicina e altri macrolidi, sono state riportate rare reazioni allergiche gravi, incluse angioedema e anafilassi (raramente fatale). Alcune di queste reazioni con azitromicina hanno causato sintomi ricorrenti e richiesto un periodo più lungo di osservazione e trattamento

Insufficienza epatica

Poiché il fegato è la principale via di eliminazione dell'azitromicina, occorre cautela nell'uso di azitromicina in pazienti con disturbi epatici clinicamente significativi. Con azitromicina, sono stati segnalati casi di epatite fulminante potenzialmente in grado di portare a un'insufficienza epatica pericolosa per la vita (vedere il paragrafo 4.8). Alcuni pazienti possono aver avuto epatopatia preesistente o aver preso altri medicinali epatotossici.

In caso di segni e sintomi di disfunzione epatica, come il rapido sviluppo di astenia associata a ittero, urine scure, tendenza al sanguinamento o encefalopatia epatica, occorre effettuare immediatamente esami/test della funzionalità epatica. Se è emersa una disfunzione epatica la somministrazione di azitromicina deve essere interrotta.

Alcaloidi dell'ergot

In pazienti in trattamento con derivati dell'ergotina la co-somministrazione di alcuni antibiotici macrolidi ha precipitato crisi di ergotismo. Non vi sono dati sulla possibilità di un'interazione tra ergotina e azitromicina. Tuttavia, a causa della possibilità teorica di ergotismo, azitromicina e derivati dell'ergot non devono essere somministrati contemporaneamente (vedere paragrafo 4.5).

Superinfezioni

Come per ogni altra preparazione antibiotica, è raccomandata un'osservazione per l'eventuale insorgenza di superinfezioni con microrganismi non sensibili, inclusi i funghi.

Diarrea associata a *Clostridium difficile*

Con l'uso di quasi tutti gli antibiotici, tra cui l'azitromicina, sono stati segnalati casi di diarrea associata a *Clostridium difficile* (CDAD), la cui gravità può variare da diarrea lieve a colite fatale. Il trattamento con gli antibiotici altera la normale flora del colon e porta a una crescita eccessiva di *C. difficile*.

Il *C. difficile* produce le tossine A e B che contribuiscono allo sviluppo della CDAD. I ceppi di *C. difficile*, che producono tossine in eccesso, causano un aumento dei tassi di morbilità e mortalità, poiché queste infezioni sono in genere refrattarie alla terapia antibatterica e richiedono spesso una colectomia. Bisogna considerare la possibilità di CDAD in tutti i pazienti che presentano diarrea a seguito di trattamento antibiotico. È inoltre necessaria un'attenta anamnesi poiché i casi di CDAD sono stati segnalati anche oltre due mesi dopo la somministrazione di agenti antibatterici.

In caso di CDAD gli anti-peristaltici sono controindicati.

Uso in caso di compromissione della funzionalità renale

Nei pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (VFG <10 ml/min) è stato osservato un aumento del 33% dell'esposizione sistemica all'azitromicina (vedere paragrafo 5.2).

Prolungamento dell'intervallo QT

In pazienti trattati con altri macrolidi, inclusa l'azitromicina, è stato riscontrato un prolungamento della ripolarizzazione cardiaca e dell'intervallo QT, con il rischio di sviluppare aritmia cardiaca e torsioni di punta (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, poiché le seguenti situazioni possono portare ad un aumento del rischio di aritmie ventricolari (incluse torsioni di punta) che possono portare ad arresto cardiaco, l'azitromicina deve essere usata con cautela in pazienti con condizioni proaritmiche in corso (soprattutto donne e pazienti anziani) come i pazienti:

- con prolungamento dell'intervallo QT congenito o documentato;
- attualmente in trattamento con altri principi attivi che notoriamente prolungano l'intervallo QT, quali gli anti-aritmici di classe IA (chinidina e procainamide) e di classe III (dofetilide,

- amiodarone e sotalolo), cisapride e terfenadina; agenti antipsicotici come pimozide; antidepressivi come citalopram; e fluorochinoloni quali moxifloxacin e levofloxacin;
- con disturbi elettrolitici, particolarmente nei casi di ipokalemia e ipomagnesemia.
 - con bradicardia clinicamente rilevante, aritmia cardiaca o insufficienza cardiaca grave.

Miastenia gravis

Nei pazienti trattati con azitromicina (vedere il paragrafo 4.8), sono state segnalate esacerbazioni dei sintomi di miastenia gravis e casi di nuova insorgenza di sindrome miastenica.

MAC

La sicurezza e l'efficacia dell'azitromicina per la prevenzione o il trattamento delle infezioni da *Mycobacterium avium complex* (MAC) non è stata stabilita nei bambini.

Prima di prescrivere azitromicina:

L'azitromicina polvere per sospensione orale non è indicata per il trattamento di infezioni gravi che necessitano di raggiungere rapidamente elevate concentrazioni di antibiotico nel sangue.

L'azitromicina non è la sostanza di prima scelta per il trattamento empirico di infezioni nelle aree in cui la prevalenza delle resistenze isolate è del 10% o più (vedere paragrafo 5.1).

Nelle aree con un'alta incidenza di resistenza all'eritromicina A, è importante in modo particolare prendere in considerazione l'evolversi della sensibilità all'azitromicina e agli altri antibiotici.

Polmonite

Come per gli altri macrolidi, in alcuni paesi europei è stata evidenziata un'alta percentuale di resistenza dello *Streptococcus pneumoniae* (> 30%) per l'azitromicina (vedere paragrafo 5.1). Questo deve essere preso in considerazione durante il trattamento di infezioni causate da *Streptococcus pneumoniae*.

Faringiti/tonsilliti

L'azitromicina non è tra i principi attivi di prima scelta nel trattamento di faringite e tonsillite causata da *Streptococcus pyogenes*. La penicillina è il trattamento di prima scelta per queste infezioni e per la profilassi della febbre reumatica acuta.

Sinusiti

Spesso l'azitromicina non è il principio attivo di prima scelta per il trattamento delle sinusiti.

Otite acuta media

Spesso l'azitromicina non è il principio attivo di prima scelta per il trattamento dell'otite acuta media.

Infezioni della pelle e dei tessuti molli

Il principale agente che causa infezioni dei tessuti molli, lo *Staphylococcus aureus*, frequentemente è resistente all'azitromicina. Pertanto, testare la suscettibilità è considerata una preconditione per il trattamento di infezioni dei tessuti molli con azitromicina.

Ferite da ustioni infette

L'azitromicina non è indicata per il trattamento di ferite da ustioni infette.

Malattie sessualmente trasmesse

In caso di malattie sessualmente trasmesse è necessario escludere una concomitante infezione da *T. palladium*.

Patologie neurologiche o psichiatriche

L'azitromicina deve essere usata con cautela nei pazienti affetti da disturbi neurologici o psichiatrici.

Eccipienti con effetti noti:

Contiene aspartame che è una fonte di fenilalanina e può essere nocivo per le persone affette da fenilchetonuria.

Questo farmaco contiene saccarosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi- isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

Azitromicina ratiopharm Italia 200 mg/5 ml contiene 3,7 g di saccarosio ogni 5 ml. Da tenere in considerazione in persone affette da diabete mellito.

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Antiacidi

Nel corso di uno studio di farmacocinetica sugli effetti derivanti dalla somministrazione contemporanea di antiacidi e azitromicina, non è stato rilevato nessun effetto sulla biodisponibilità dell'azitromicina, sebbene sia stata osservata una riduzione di circa il 25% delle massime concentrazioni sieriche. I pazienti in terapia con azitromicina e antiacidi non devono assumere i due farmaci contemporaneamente. L'azitromicina va assunta almeno 1 ora prima o 2 ore dopo l'assunzione dell'antiacido.

La co-somministrazione di azitromicina granuli a rilascio prolungato per sospensione orale con una dose singola di 20 ml di co-magaldrox (alluminio idrossido e magnesio idrossido) non ha influenzato la velocità e l'entità dell'assorbimento di azitromicina.

Cetirizina

In volontari sani, la cosomministrazione per un periodo di 5 giorni di azitromicina con 20 mg di cetirizina allo steady-state non ha comportato interazioni farmacocinetiche e nessun cambiamento significativo dell'intervallo QT.

Didanosina (dideossinosina)

Dosi giornaliere di 1200 mg di azitromicina somministrate in concomitanza con 400 mg/die di didanosina in 6 volontari HIV-positivi non sembrano aver avuto alcun effetto sulla farmacocinetica allo steady-state della didanosina rispetto al placebo.

Digossina (substrato della gp-P)

È stato osservato che la somministrazione concomitante di antibiotici macrolidi, inclusa azitromicina, con substrati della glicoproteina-P come la digossina, aumentano i livelli sierici del substrato della glicoproteina-P. Pertanto in caso di somministrazione concomitante di azitromicina e substrati della gp-P come la digossina, deve essere considerata la possibilità di aumentate concentrazioni sieriche del substrato.

Zidovudina

Dosi singole da 1000 mg e dosi ripetute da 1200 mg o 600 mg di azitromicina hanno avuto solo un lieve effetto sulla farmacocinetica della zidovudina o del suo metabolita glucuronide nel plasma o sull'escrezione attraverso l'urina. Tuttavia, la somministrazione di azitromicina ha aumentato le concentrazioni di zidovudina fosforilata, il metabolita clinicamente attivo, nelle cellule mononucleate della circolazione periferica. La significatività clinica di questo riscontro non è chiara, ma i pazienti potrebbero trarne beneficio.

Substrati del CYP3A4

L'azitromicina non interagisce in maniera significativa con il sistema epatico del citocromo P450. Non si ritiene che sia soggetta alle interazioni farmacocinetiche osservate con eritromicina e altri macrolidi. L'induzione o l'inattivazione del citocromo epatico P450 attraverso il complesso citocromo-metabolita non si verifica con azitromicina.

Ergot

A causa della possibile insorgenza di crisi di ergotismo, l'uso concomitante di azitromicina e derivati dell'ergotina non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

Sono stati condotti studi di farmacocinetica tra azitromicina e le sostanze seguenti che notoriamente sono soggette a un significativo metabolismo mediato dal citocromo P450.

Atorvastatina

La co-somministrazione di atorvastatina (10 mg al giorno) e di azitromicina (500 mg al giorno) non ha alterato la concentrazione plasmatica di atorvastatina (sulla base del test di inibizione della HMG CoA riduttasi). Tuttavia, sono stati riportati casi post-marketing di rabdomiolisi nei pazienti che assumono azitromicina con statine.

Carbamazepina

In uno studio d'interazione farmacocinetica condotto su volontari sani, non sono stati osservati effetti significativi sui livelli plasmatici di carbamazepina o del suo metabolita attivo nei pazienti trattati contemporaneamente con azitromicina.

Cimetidina

In uno studio di farmacocinetica sugli effetti di una dose singola di cimetidina, somministrata 2 ore prima di azitromicina, sulla farmacocinetica di azitromicina, non sono state osservate alterazioni della farmacocinetica di azitromicina.

Anticoagulanti orali simil-cumarinici

In uno studio sulle interazioni farmacocinetiche, azitromicina non ha alterato l'effetto anticoagulante della dose singola di 15 mg di warfarin somministrata a volontari sani. Nel periodo successivo all'immissione in commercio, vi sono state segnalazioni di anticoagulazione potenziata dopo la co-somministrazione di azitromicina e anticoagulanti orali di tipo cumarinico. Sebbene non sia stato stabilito alcun nesso causale, occorre prendere in considerazione la frequenza di monitoraggio del tempo di protrombina quando si usa azitromicina in pazienti che ricevono anticoagulanti orali di tipo cumarinico.

Ciclosporina

In uno studio di farmacocinetica condotto su volontari sani che hanno ricevuto azitromicina orale 500 mg/die per 3 giorni e poi una dose orale singola di 10 mg/kg di ciclosporina, la C_{max} e AUC_{0-5} di ciclosporina derivanti sono risultate significativamente elevate. Di conseguenza, occorre usare cautela prima di considerare la somministrazione concomitante di questi medicinali. Se il trattamento combinato è necessario, è opportuno monitorare attentamente i livelli di ciclosporina e adattare la dose di conseguenza.

Efavirenz

La co-somministrazione giornaliera di una dose singola di 600 mg di azitromicina e di 400 mg di efavirenz per 7 giorni non ha comportato alcuna interazione farmacocinetica clinicamente significativa.

Fluconazolo

La co-somministrazione di una dose singola di 1200 mg di azitromicina non ha alterato la farmacocinetica di una dose singola di 800 mg di fluconazolo. L'esposizione totale e l'emivita di azitromicina sono rimaste inalterate dalla co-somministrazione di fluconazolo, tuttavia è stata osservata una diminuzione clinicamente non significativa della C_{max} (18%) di azitromicina.

Indinavir

La co-somministrazione di una dose singola di 1200 mg di azitromicina non ha avuto alcun effetto statisticamente significativo sulla farmacocinetica di indinavir somministrato a una dose di 800 mg tre volte al giorno per 5 giorni.

Metilprednisolone

In uno studio sulle interazioni farmacocinetiche condotto su volontari sani, azitromicina non ha avuto alcun effetto significativo sulla farmacocinetica di metilprednisolone.

Midazolam

In volontari sani, la co-somministrazione di azitromicina 500 mg/die per 3 giorni non ha provocato alterazioni clinicamente significative della farmacocinetica e della farmacodinamica di una dose singola di 15 mg di midazolam.

Nelfinavir

La co-somministrazione di azitromicina (1200 mg) e nelfinavir allo steady-state (750 mg tre volte al giorno) ha comportato concentrazioni di azitromicina aumentate. Non sono stati osservati effetti avversi clinicamente significativi e non sono necessari adeguamenti della dose.

Rifabutina

La co-somministrazione di azitromicina e rifabutina non ha influito sulle concentrazioni sieriche di nessuna delle due sostanze.

Nei soggetti che hanno ricevuto il trattamento concomitante di azitromicina e rifabutina è stata osservata neutropenia. Sebbene all'uso di rifabutina sia stata associata neutropenia, non è stato stabilito alcun nesso causale con l'associazione di azitromicina (vedere il paragrafo 4.8).

Sildenafil

In volontari maschi sani normali, non è stata riscontrata alcuna evidenza di un effetto di azitromicina (500 mg al giorno per tre giorni) su AUC e C_{max} di sildenafil o sul suo principale metabolita in circolo.

Terfenadina

Negli studi di farmacocinetica condotti, non vi sono state segnalazioni di interazioni tra azitromicina e terfenadina.

Sono stati segnalati rari casi in cui non è stato possibile escludere del tutto tale interazione, tuttavia non sussistevano prove specifiche che tale interazione si fosse verificata.

Teofillina

Non sussiste alcuna evidenza di interazioni farmacocinetiche clinicamente significative quando azitromicina e teofillina vengono somministrate in concomitanza a volontari sani. Dal momento che sono state osservate interazioni tra altri macrolidi e la teofillina, si raccomanda una particolare attenzione a segnali che indicano un eventuale aumento dei livelli di teofillina.

Triazolam

In 14 volontari sani, la co-somministrazione di 500 mg di azitromicina il giorno 1 e 250 mg il giorno 2 con 0,125 mg di triazolam il giorno 2 non ha avuto alcun effetto significativo su nessuna delle variabili farmacocinetiche per triazolam a confronto con l'associazione di triazolam al placebo.

Trimetoprim/sulfametoxazolo

La co-somministrazione di trimetoprim/sulfametoxazolo DS (160 mg/800 mg) per 7 giorni con azitromicina 1200 mg il giorno 7 non ha avuto alcun effetto significativo su concentrazioni di picco, esposizione totale o escrezione urinaria di trimetoprim o sulfametoxazolo. Le concentrazioni sieriche di azitromicina sono state simili a quelle osservate in altri studi.

Astemizolo, alfentanil

Non ci sono dati disponibili sull'interazione con l'astemizolo o l'alfentanil. Si richiede pertanto attenzione durante la co-somministrazione di questi medicinali con l'azitromicina a causa del noto effetto di potenziamento di questi medicinali quando usati in concomitanza con l'antibiotico macrolide eritromicina.

Cisapride

La cisapride è metabolizzata nel fegato dall'enzima CYP3A4. Poiché i macrolidi inibiscono questo enzima, la somministrazione concomitante di cisapride può causare incremento del prolungamento dell'intervallo QT, aritmie ventricolari e torsioni di punta.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono dati adeguati sull'uso di azitromicina nelle donne in gravidanza. In studi di tossicità sulla riproduzione negli animali l'azitromicina ha mostrato di attraversare la placenta, ma non sono stati osservati effetti teratogeni (vedere paragrafo 5.3). La sicurezza di azitromicina non è stata confermata relativamente all'uso del principio attivo durante la gravidanza.

Pertanto l'azitromicina deve essere usata durante la gravidanza solo se i benefici superano i rischi.

Allattamento

È stato segnalato che l'azitromicina viene escreta nel latte materno, ma non vi sono studi adeguati e ben controllati in donne che allattano che abbiano caratterizzato la farmacocinetica dell'escrezione di azitromicina nel latte materno. Sono possibili i seguenti effetti: diarrea, infezione fungina delle membrane mucose e sensibilizzazione del bambino.

Fertilità

In studi sulla fertilità condotti nei ratti, in seguito alla somministrazione di azitromicina è stata osservata una riduzione nell'incidenza di gravidanze. La rilevanza di queste osservazioni nell'uomo non è nota.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non ci sono evidenze che suggeriscano che l'azitromicina possa avere effetti sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La tabella sottostante elenca le reazioni avverse identificate nel corso dell'esperienza negli studi clinici e nella sorveglianza post-marketing per sistemi e organi e frequenza. Le reazioni avverse identificate nell'esperienza post-marketing sono incluse in *italico*. La classe di frequenza viene definita utilizzando la seguente convenzione: Molto comune ($\geq 1/10$); Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Molto raro ($< 1/10.000$); e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Reazioni avverse possibilmente o probabilmente correlate all'azitromicina in base all'esperienza degli studi clinici e alla sorveglianza post-marketing:

	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1.000)	Frequenza non nota
Infezioni ed infestazioni			Candidosi infezione vaginale polmonite infezione micotica infezione batterica faringite gastroenterite disturbi respiratori rinite candidosi orale		<i>Colite pseudomembranosa (diarrea associata a Clostridium difficile)</i> (vedere paragrafo 4.4)
Patologie del sistema emolinfopoietico			Leucopenia neutropenia eosinofilia		<i>Trombocitopenia anemia emolitica</i>
Disturbi del sistema immunitario			Angioedema ipersensibilità		<i>Reazione anafilattica</i> (vedere paragrafo 4.4)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Anoressia		
Disturbi psichiatrici			Nervosismo insonnia	Agitazione depersonalizzazione	<i>Aggressività Ansia Delirio allucinazioni</i>

	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1.000)	Frequenza non nota
Patologie del sistema nervoso		Cefalea	Capogiri sonnolenza disgeusia parestesia		<i>Sincope</i> <i>Convulsioni</i> ipoestesia <i>iperattività psicomotoria</i> <i>anosmia</i> <i>ageusia</i> <i>parosmia</i> <i>miastenia gravis</i> (vedere paragrafo 4.4)
Patologie dell'occhio			Disturbi della vista		
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Disturbi dell'udito vertigini		Compromissione dell'udito inclusa sordità e/o tinnito
Patologie cardiache			Palpitazioni		<i>Torsioni di punta e aritmia</i> (vedere paragrafo 4.4) <i>compresa tachicardia ventricolare</i> elettrocardiogramma con QT prolungato (vedere paragrafo 4.4)
Patologie vascolari			Vampate di calore		<i>Ipotensione</i>
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Dispnea epistassi		

	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1.000)	Frequenza non nota
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Vomito dolori addominali nausea	Costipazione flatulenza dispepsia gastrite disfagia distensione addominale secchezza delle fauci eruttazione ulcerazione della bocca ipersecrezione salivare		<i>Pancreatite alterazione del colore della lingua scolorimento dei denti</i>
Patologie epatobiliari			Epatite	Funzionalità epatica anormale ittero colestatico	<i>Insufficienza epatica (che raramente ha portato a decesso) (vedere paragrafo 4.4) epatite fulminante necrosi epatica</i>
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Eruzione prurito orticaria dermatite cute secca iperidrosi	Reazione di fotosensibilità	<i>Sindrome di Stevens-Johnson necrolisi epidermica tossica eritema multiforme</i>
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Osteoartrite mialgia mal di schiena dolore al collo		Artralgia
Patologie renali e urinarie			Disuria dolore renale		<i>Insufficienza renale acuta nefrite interstiziale</i>

	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1.000)	Frequenza non nota
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Metrorragia disturbo testicolare		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			Edema astenia malessere affaticamento edema del volto dolore al petto piressia dolore edema periferico		
Esami diagnostici		Conta linfocitaria diminuita conta eosinofila aumentata bicarbonato ematico diminuito basofili aumentati monociti aumentati neutrofilii aumentati	Aspartato amino transferasi aumentata alanina aminotransferasi aumentata bilirubina nel sangue aumentata urea nel sangue aumentata creatinina ematica aumentata potassio ematico anormale fosfatasi alcalina ematica aumentata cloruro aumentato glucosio aumentato piastrine aumentate ematocrito diminuito bicarbonato ematico aumentato sodio ematico anormale		
Traumatismo ed avvelenamento			Complicazione post-procedurale		

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto

beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l' Agenzia Italiana del Farmaco, Sito web:
<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>

4.9 Sovradosaggio

Gli effetti indesiderati che si sono verificati con dosaggi superiori a quelli raccomandati sono stati simili a quelli registrati con dosaggi normali.

In caso di sovradosaggio, ove richieste, sono indicate le misure generali sintomatiche e di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Proprietà generali

Categoria farmacoterapeutica: antibatterici per uso sistemico; macrolidi.

Codice ATC: J01FA10

Modalità di azione

L'azitromicina è un azalide, una sottoclasse degli antibiotici macrolidi. L'azitromicina, mediante legame con le subunità ribosomiali 50S, impedisce la traslocazione peptidica, con conseguente inibizione della sintesi proteica RNA dipendente negli organismi sensibili.

Rapporto Farmacocinetica/Farmacodinamica

Il rapporto AUC/MIC è il maggior parametro farmacodinamico/farmacocinetico meglio correlato all'efficacia dell'azitromicina.

Meccanismo di resistenza:

La resistenza all'azitromicina può essere intrinseca o acquisita. Ci sono 3 principali meccanismi di resistenza nei batteri: l'alterazione del sito bersaglio, l'alterazione del trasporto dell'antibiotico e alterazione della struttura dell'antibiotico. Esiste una resistenza crociata tra *Streptococcus pneumoniae*, streptococco beta emolitico del gruppo A, *Enterococcus faecalis* e *Staphylococcus aureus*, inclusa lo *S. aureus* meticillina resistente (MRSA) all'eritromicina, all'azitromicina, agli altri macrolidi e lincosamidi.

Breakpoints:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing):

Patogeni	Sensibilità (mg/l)	Resistenza (mg/l)
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus</i> spp. (gruppi A, B,	≤ 0,25	> 0,5

C, G)		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12	> 4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,5	> 0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,25	> 0,5

Sensibilità

La prevalenza di resistenza acquisita può variare geograficamente e nel tempo per specie selezionate. Pertanto è auspicabile disporre di informazioni locali sulla resistenza, in particolar modo durante il trattamento di infezioni gravi. Se necessario, si deve ricorrere al parere di un esperto laddove la prevalenza locale di resistenza sia tale da rendere discutibile l'utilità del farmaco, per lo meno in certi tipi di infezioni.

Patogeni per i quali l'insorgenza della resistenza può essere un problema: la prevalenza della resistenza è uguale o maggiore del 10% in almeno un paese dell'Unione Europea.

Tabella della sensibilità

Specie comunemente sensibili
Microrganismi Aerobi Gram-negativi <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Moraxella catarrhalis</i> *
Altri microrganismi <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Legionella pneumophila</i>
<i>Mycobacterium avium</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Specie per le quali la resistenza acquisita può costituire un problema
Microrganismi Aerobi Gram-positivi <i>Staphylococcus aureus</i> * – meticillina-resistente e eritromicina-resistente <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> * – penicillina-resistente <i>Streptococcus pyogenes</i> *
Microrganismi Aerobi Gram-negativi <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Altri microrganismi <i>Ureaplasma urealyticum</i>
Microrganismi intrinsecamente resistenti
Microrganismi Anaerobi Gram-negativi Gruppo dei <i>Bacteroides fragilis</i>

* L'efficacia clinica è dimostrata da organismi isolati sensibili usati per le indicazioni cliniche approvate.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La biodisponibilità dell'azitromicina, dopo somministrazione orale è di circa il 37%.

I livelli plasmatici di picco si raggiungono dopo 2-3 ore dall'assunzione (la C_{max} dopo una singola dose orale di 500 mg di azitromicina è di circa 0,4 mg/l).

Distribuzione

Gli studi di cinetica hanno mostrato chiaramente livelli di azitromicina più elevati nei tessuti rispetto al plasma (fino a 50 volte le concentrazioni massime osservate nel plasma), indicando così che il principio attivo è fortemente legato ai tessuti (il volume di distribuzione allo steady state è di circa 31 l/kg). Le concentrazioni nei tessuti bersaglio, quali il polmone, le tonsille e la prostata, superano i valori di MIC_{90} per i patogeni più comuni dopo una singola dose di 500 mg.

In studi sperimentali *in vitro* e *in vivo*, azitromicina si accumula nei fagociti, e la sua liberazione è stimolata dalla fagocitosi attiva. In studi su animali questo processo è apparso contribuire all'accumulo di azitromicina nei tessuti.

Il legame alle proteine sieriche dell'azitromicina è variabile e dipende dalla concentrazione sierica, variando dal 50% in 0,05 mg/l al 12% in 0,5 mg/l.

Eliminazione

Il tempo di emivita plasmatica terminale riflette strettamente il tempo di emivita di deplezione tissutale (da 2 a 4 giorni).

Circa il 12% di una dose somministrata per via endovenosa viene eliminata nelle urine come farmaco immodificato in 3 giorni; la maggior parte nelle prime 24 ore. L'escrezione biliare di azitromicina, prevalentemente nella forma immodificata, è la principale via di eliminazione. I metaboliti identificati (formati mediante processi di N- e O- demetilazione, mediante idrossilazione della desosamina e dell'anello agliconico e mediante scissione dei cladinossio-coniugati) sono microbiologicamente inattivi.

Dopo 5 giorni di trattamento nei volontari anziani (età > di 65 anni), rispetto ai volontari giovani (età < di 45 anni), sono stati osservati valori di AUC leggermente più alti (29%). Tuttavia queste differenze non sono ritenute clinicamente rilevanti, pertanto non è raccomandato alcun aggiustamento della dose.

Farmacocinetiche in popolazione speciali

Insufficienza renale

In pazienti con insufficienza renale (velocità di filtrazione glomerulare pari a 10-80 ml/min) di grado da lieve a moderato, in seguito ad una singola dose orale di azitromicina da 1 g, la media di C_{max} e AUC_{0-120} sono aumentate rispettivamente del 5,1 % e del 4,2 % rispetto a persone con funzionalità renale normale (velocità di filtrazione glomerulare >80 ml/min). In pazienti con grave insufficienza renale la media di C_{max} e AUC_{0-120} sono aumentate rispettivamente del 61 % e del 33% rispetto a persone con funzionalità renale normale.

Insufficienza epatica

In pazienti con insufficienza epatica di grado da lieve a moderato non vi è alcuna evidenza di variazioni significative della farmacocinetica sierica dell'azitromicina rispetto a persone con funzionalità epatica normale.

In questi pazienti l'eliminazione di azitromicina attraverso le urine sembra aumentare probabilmente come compenso per la ridotta clearance epatica.

Anziani

Negli uomini anziani la farmacocinetica dell'azitromicina è simile a quella nei giovani adulti; tuttavia nelle donne anziane, nonostante siano stati osservati picchi di concentrazione più elevati (incrementati del 30-50%), non si sono verificati accumuli significativi.

Neonati, bambini piccoli, bambini e adolescenti

La farmacocinetica dell'azitromicina è stata studiata nei bambini tra i 4 mesi e i 15 anni trattati con capsule, granuli o sospensione. Alla dose di 10 mg/kg il primo giorno di trattamento seguito da 5 mg/kg nei giorni successivi (giorni 2-5), la C_{max} raggiunta è leggermente inferiore rispetto a quella degli adulti: 224 µg/l in bambini di età compresa tra i 6 mesi e i 5 anni e 383 µg/l in bambini di età compresa tra i 6-15 anni dopo 3 giorni di trattamento. Il $t_{1/2}$ di 36 h nei bambini più grandi rientra nel range atteso degli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi condotti su animali con alte dosi, dando concentrazioni di principio attivo 40 volte più alte rispetto a quelle usate nella pratica clinica, l'azitromicina ha causato una fosfolipidosi reversibile; generalmente senza conseguenze tossicologiche osservabili. Non vi è evidenza che ciò sia rilevante per il normale uso di azitromicina negli uomini.

Potenziale carcinogeno

Non sono stati effettuati studi a lungo termine nell'animale per valutare il potenziale carcinogeno.

Potenziale mutageno:

In test standard di laboratorio azitromicina non ha mostrato potenziale mutageno: saggio sul linfoma del topo, saggio clastogenico nei linfociti umani, saggio clastogenico del midollo osseo nel topo.

Tossicità riproduttiva:

Non sono stati osservati effetti teratogeni negli studi animali di embriotossicità condotti su topi e ratti. Nei ratti, i dosaggi di azitromicina da 100 e da 200 mg/kg peso corporeo/giorno hanno causato un moderato ritardo nell'ossificazione nei feti e nell'aumento del peso della madre. Negli studi peri/post natali condotti su ratti, è stato osservato, in seguito ad un trattamento con 50 mg/kg di azitromicina al giorno e più, un moderato ritardo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio
Gomma xantana
Idrossipropilcellulosa
Trisodio fosfato anidro
Silice colloidale anidra (E551)
Aspartame (E951)
Aroma di creme caramel
Titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

Flacone non aperto contenente polvere secca: 3 anni
Sospensione ricostituita: 5 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Flacone non aperto: non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Sospensione ricostituita: non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi in HDPE con chiusura in PP/ PE a prova di bambino con anello a tenuta.
Siringa dosatore (10 ml) in PE/PP) graduata con divisioni in 0,25 ml.

Confezione da 1 flacone contenente polvere per sospensione orale da 15 ml, 20 ml, 22,5 ml, 30 ml o 37,5 ml dopo ricostituzione.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Preparazione della sospensione:

Agitare il flacone contenente la polvere secca prima di aggiungere acqua. Aggiungere al flacone il quantitativo di acqua descritto di seguito.

Flacone da 15 ml (600 mg): aggiungere 7,5 ml di acqua.
Flacone da 20 ml (800 mg): aggiungere 10,0 ml di acqua.
Flacone da 22,5 ml (900 mg): aggiungere 11,0 ml di acqua.

Flacone da 30 ml (1200 mg): aggiungere 15,0 ml di acqua.
Flacone da 37,5 ml (1500 mg) : aggiungere 18,5 ml di acqua.

Agitare bene fino ad ottenere una sospensione omogenea bianca o quasi bianca. Per la somministrazione la siringa deve essere inserita sul collo del flacone mediante l'apposito adattatore e il tappo deve essere aperto.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ratiopharm Italia s.r.l. – Viale Monza, 270 – 20128 Milano

8. NUMERO (I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'AUTORIZZAZIONE IN COMMERCIO

200 mg/5 mg polvere per sospensione orale 1 flacone HDPE da 37,5 ml con siringa PE/PP per somministrazione orale da 10 ml AIC 038878056

200 mg/5 mg polvere per sospensione orale 1 flacone HDPE da 30 ml con siringa PE/PP per somministrazione orale da 10 ml AIC 038878043

200 mg/5 mg polvere per sospensione orale 1 flacone HDPE da 22,5 ml con siringa PE/PP per somministrazione orale da 10 ml AIC 038878031

200 mg/5 mg polvere per sospensione orale 1 flacone HDPE da 20 ml con siringa PE/PP per somministrazione orale da 10 ml AIC 038878029

200 mg/5 mg polvere per sospensione orale 1 flacone HDPE da 15 ml con siringa PE/PP per somministrazione orale da 10 ml AIC 038878017

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Determinazione N 1189/2009 del 15 maggio 2009 – GU n. 130 del 8 giugno 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO